

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

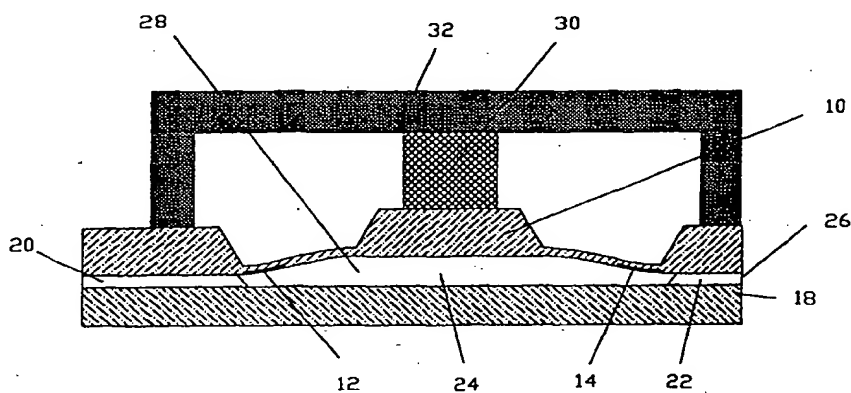
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>B01L 3/02, G01N 35/00 // B05B 9/04, F04B 19/00</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/36832</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. August 1998 (27.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00617		(74) Anwalt: SCHOPPE, Fritz; Schoppe & Zimmermann, Postfach 71 08 67, D-81458 München (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Februar 1998 (05.02.98)		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 197 06 513.9 19. Februar 1997 (19.02.97) DE 198 02 367.7 22. Januar 1998 (22.01.98) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR MIKRO- UND INFORMATION- STECHNIK HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT [DE/DE]; Wilhelm-Schickard-Strasse 10, D-78052 Villingen- Schwenningen (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZENGERLE, Roland [DE/DE]; Thalkirchner Strasse 47 B, D-80337 München (DE). FREYGANG, Michael [DE/DE]; Riethermer Strasse 4/2, D-78050 Villingen-Schwenningen (DE). STEHR, Manfred [DE/DE]; Virchowweg 9, D-78054 Villingen- Schwenningen (DE). MESSNER, Stephan [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 38, D-78054 Villingen-Schwenningen (DE). ASHAUER, Matthias [DE/DE]; Im Marbental 19, D-78089 Unterkirchach (DE). ROSSBERG, Rainer [DE/DE]; Lindenstrasse 19, D-78050 Villingen-Schwenningen (DE).			

(54) Title: MICRODOSING DEVICE AND METHOD FOR OPERATING SAME

(54) Bezeichnung: MIKRODOSIERVORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM BETREIBEN DERSELBEN

(57) Abstract

The invention relates to a microdosing device comprising a pressure chamber (24) which is at least partly delimited by a displacer (10), an actuating device (30) for actuating the displacer (10), whereby actuation of said displacer (10) is able to alter the volume (28) of the pressure chamber (24), a storage reservoir for a medium, which is connected to the pressure chamber (24) via a first fluid line (20) in such a way that fluid is able to circulate, and an outlet opening (26) which is connected to the pressure chamber (24) via a second fluid line (22) also in such a way that fluid is able to circulate. The microdosing device further comprises a device (12, 14) for determining the position of the displacer (10) at any given time and a control device which is connected to the actuating device (30) and the device (12, 14) for detecting the position of the displacer (10). The control device controls the actuating device (30) on the basis of the detected displacer (10) position or on the basis of displacer (10) positions determined during at least one previous dosing cycle, so as to trigger the discharge of a defined volume of fluid from the outlet opening (26).



# (57) Zusammenfassung

Eine Mikrodosiervorrichtung weist eine Druckkammer (24), die zumindest teilweise von einem Verdränger (10) begrenzt ist, eine Betätigungseinrichtung (30) zum Betätigen des Verdrängers (10), wobei durch die Betätigung des Verdrängers (10) das Volumen (28) der Druckkammer (24) veränderbar ist, ein Medienreservoir, das über eine erste Fluidleitung (20) fluidmäßig mit der Druckkammer (24) verbunden ist, und eine Auslaßöffnung (26), die über eine zweite Fluidleitung (22) fluidmäßig mit der Druckkammer (24) verbunden ist, auf. Die Mikrodosiervorrichtung weist ferner eine Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der jeweiligen Stellung des Verdrängers (10) und eine Steuereinrichtung, die mit der Betätigungseinrichtung (30) und der Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10) verbunden ist, auf, wobei die Steuereinrichtung die Betätigungseinrichtung (30) auf der Grundlage der erfaßten Stellung des Verdrängers (10) oder auf der Grundlage während zumindest eines vorherigen Dosierzyklusses erfaßter Stellungen des Verdrängers (10) steuert, um den Ausstoß eines definierten Fluidvolumens aus der Auslaßöffnung (26) zu bewirken.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Mikrodosiervorrichtung und Verfahren zum Betreiben derselben

### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Mikrodosier-  
vorrichtung und ein Verfahren zum Betreiben derselben.

Die präzise Dosierung kleinster Flüssigkeitsvolumina im Bereich zwischen 0,01  $\mu$ l und 1  $\mu$ l ist beispielsweise auf den Gebieten der Biotechnologie, der DNA-Analytik sowie der kombinatorischen Chemie von großer und entscheidender Bedeutung. Gemäß dem Stand der Technik werden zur Dosierung kleiner Volumina überwiegend Dispenser oder Pipetten verwendet. Dabei wird das zu dosierende Volumen entweder direkt, durch eine sogenannte Kolbendirektverdrängung, oder über ein zwischengeschaltetes Luftpolster verdrängt. Diesbezüglich sei beispielsweise auf den Artikel "Pipettieren und Dispensieren", A. Jahns, Fachzeitschrift der Technischen Assistenten in der Medizin, Jahrgang 8 (1993), Heft 12, Seiten 1166 - 1172, Umschau Zeitschriftenverlag, verwiesen.

Luftpolsterpipetten eignen sich für die Dosierung von Volumina zwischen 0,1  $\mu$ l und 5 ml, wobei bei Volumina größer als 1  $\mu$ l Genauigkeiten von  $\pm 2-3\%$  erreicht werden. Bei kleineren Volumina werden jedoch aufgrund von Oberflächeneffekten an der Pipettenspitze nur Genauigkeiten von ca.  $\pm 10\%$  erreicht. Die Beschränkung bei der Dosiergenauigkeit bei kleinen Volumina beruht hauptsächlich darauf, daß die Pipetten- bzw. Dispenser-Spitze in das zu dosierende Medium eingetaucht werden muß, wobei Effekte wie Oberflächenspannung, Benetzung und hydrostatischer Druck die Dosiermenge beeinflussen. Um diese Probleme sowie die Gefahr der Medienverschleppung durch das Eintauchen zu umgehen, sollte ein Dosiersystem auf der Abgabe des Dosiervolumens im freien Strahl beruhen. Direktverdränger-Dispensiervorrichtungen bieten diesen zusätzlichen Vorteil, allerdings nur bei Volumina von ca. 10  $\mu$ l und darüber.

Bekannte Systeme, die geringste Flüssigkeitsvolumen im Freistrahle abgeben, sind Tintenstrahl-Druckköpfe. Es sind Tintenstrahl-Druckköpfe bekannt, die auf zwei grundsätzlich unterschiedlichen Prinzipien basieren, solche, die unter Verwendung thermischer Wandler wirksam sind, und solche, die unter Verwendung piezoelektrischer Wandler wirksam sind. Diesbezüglich sei auf die Druckschriften N. Schwesinger: "Planarer Tintenstrahldruckkopf". F&M, 11-12; S. 456-460; 1993; H. Bentin, M. Doering, W. Radtke, U. Rothgordt: "Physical Properties of Micro-Planar Ink-Drop Generators". J. Imaging Technology, 3; S. 152-155; 1986; und Wolfgang Wehl: Tintendrucktechnologie: Paradigma und Motor der Mikrosystemtechnik; Feinwerktechnik & Meßtechnik; Teil 1 in Ausgabe 6/95; Teil 2 in Ausgabe 9/95, verwiesen.

Bei Druckköpfen nach dem "Drop-on-Demand"-Verfahren wird nach Anlegen eines Spannungspulses jeweils ein kleiner Tintentropfen im Freistrahle auf ein Papier geschleudert. Ein typischer Tropfendurchmesser liegt bei etwa 60  $\mu\text{m}$ , das Volumen beträgt also etwa 0,0001  $\mu\text{l}$ . Diese Druckköpfe sind in der Regel jedoch nur für die Verwendung von speziellen Tinten ausgelegt. Medien, die beispielsweise in der Biotechnologie eingesetzt werden, unterscheiden sich in Viskosität und Oberflächenspannung von den Tinten meist sehr stark. Die Viskosität und die Oberflächenspannung beeinflussen jedoch die Tropfengröße und somit das dosierte Volumen beträchtlich. Ferner ist eine Tropfengenerierung überhaupt nur in einem sehr engen Viskositätsbereich möglich. Eine Modifizierung des Volumens der Einzeltropfen kann überdies durch eine Modifikation der Ansteuerpulse nur in einem sehr eingeschränkten Bereich erfolgen.

Es sind ferner Dosiersysteme bekannt, die auch in der Lage sind, bei Medien stark unterschiedlicher Viskosität Tropfen zu generieren. Ein solches System ist beispielsweise in der Schrift "Mikrodosierung", Firmenschrift der Fa. microdrop GmbH, Norderstedt, 1995, beschrieben. Wie bei Tintenstrahl-

- 3 -

druckköpfen wird das Tropfenvolumen dabei hauptsächlich von der Größe des Düsendurchmessers bestimmt. Nur in stark eingeschränktem Maße kann es auch durch die elektrische Ansteuerung des Aktors beeinflusst werden. Der Vorgang des Tropfenabrisses an der Düse hängt jedoch wie bei den Tinten-druckköpfen von den physikalischen Eigenschaften, d.h. der Viskosität, der Oberflächenspannung, usw., der zu dosierenden Medien ab. Wiederum ist somit die exakte Größe der Tropfen stark medienabhängig. Die Dosierung eines gewünschten Volumens, das meist in einem Bereich von  $0,1\mu\text{l}$  -  $1\mu\text{l}$  liegt, beruht auf dem Abzählen von Einzeltropfen gleicher Größe. Das typische Volumen eines Einzeltropfens ist kleiner  $0,001\mu\text{l}$ . Da sich die Volumenfehler der Einzeltropfen bei diesem Verfahren jedoch aufsummieren, ist die Dosierpräzision stark eingeschränkt.

Um eine Erhöhung dieser Dosierpräzision zu ermöglichen, sind aufwendige Systeme notwendig. Beispielsweise kann ein Bild-verarbeitungssystem verwendet werden, mit dem sich während eines Dosiervorgangs die Größe der Einzeltropfen bestimmen und die benötigte Tropfenanzahl berechnen läßt. Ferner kann bei einem alternativen Verfahren zur Steigerung der Dosier-präzision dem zu dosierenden Medium ein fluoreszierender Stoff beigemischt werden. Bei diesem alternativen Verfahren wird der Dosiervorgang beendet, wenn die Intensität des Fluoreszenzsignals den Sollwert erreicht. Es ist jedoch of-fensichtlich, daß beide genannten Verfahren zur Steigerung der Dosierpräzision jeweils sehr aufwendig und teuer sind.

Die EP-A-0439327 beschreibt ein Steuersystem für eine Mikro-pumpe, die beispielsweise in einer Dosiervorrichtung ver-wendbar ist. Das Steuersystem steuert selektiv die Erzeugung von Treiberpulsen, um das Ausgeben von Fluid durch die Pumpe zu steuern. Gemäß dem bekannten Steuersystem werden Poten-tialschwankungen des piezoelektrischen Treiberelements der Mikropumpe erfaßt, um festzustellen, ob die Pumpe ordnungs-gemäß arbeitet oder nicht, um gegebenenfalls den Pumpbetrieb einzustellen und die Mikropumpe zu ersetzen.

- 4 -

Ausgehend von dem genannten Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine wenig aufwendige Mikrodosiervorrichtung zu schaffen, die die Ausgabe exakt definierter Fluidvolumen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird durch eine Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 1 gelöst.

Der vorliegenden Erfindung liegt ferner die Aufgabe zugrunde, eine wenig aufwendige Pipettiervorrichtung zu schaffen, die die Aufnahme und Ausgabe exakt definierter Fluidvolumen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird durch eine Pipettiervorrichtung gemäß Anspruch 14 gelöst.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Mikrodosiervorrichtung zu schaffen.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß Anspruch 17 gelöst.

Die vorliegende Erfindung schafft eine Mikrodosiervorrichtung mit einer Druckkammer, die zumindest teilweise von einem Verdränger begrenzt ist, einer Betätigungseinrichtung zum Betätigen des Verdrängers, wobei durch die Betätigung des Verdrängers das Volumen der Druckkammer veränderbar ist, einem Medienreservoir, das über eine erste Fluidleitung fluidmäßig mit der Druckkammer verbunden ist, und einer Auslaßöffnung, die über eine zweite Fluidleitung fluidmäßig mit der Druckkammer verbunden ist. Die erfindungsgemäße Mikrodosiervorrichtung weist ferner eine Einrichtung zum Erfassen der jeweiligen Stellung des Verdrängers sowie eine Steuereinrichtung, die mit der Betätigungseinrichtung und der Einrichtung zum Erfassen der Stellung des Verdrängers verbunden ist, auf, wobei die Steuereinrichtung die Betätigungsein-

- 5 -

richtung auf der Grundlage der erfaßten Stellung des Verdrängers oder auf der Grundlage während zumindest eines vorherigen Dosierzyklusses erfaßter Stellungen des Verdrängers steuert, um den Ausstoß eines definierten Fluidvolumens aus der Auslaßöffnung zu bewirken.

Das erfindungsgemäße Verfahren zum Betreiben einer derartigen Mikrodosiervorrichtung umfaßt die Schritte des Ansteuerns der Betätigungsvorrichtung mit einem Signal geringer Flankensteilheit, um eine Bewegung des Verdrängers aus einer ersten Stellung in eine vorbestimmte zweite Stellung zu bewirken, wobei die zweite Stellung des Verdrängers ein größeres Volumen der Druckkammer definiert als die erste Stellung, und des nachfolgenden Ansteuerns der Betätigungsvorrichtung mit einem Signal großer Flankensteilheit, um eine Bewegung des Verdrängers aus der zweiten Stellung in die erste Stellung zu bewirken, um dadurch ein definiertes Fluidvolumen aus der Auslaßöffnung auszustoßen.

Bei anfänglicher Inbetriebnahme der Mikrodosiervorrichtung werden zunächst die Druckkammer und die Fluidleitungen mit einem Fluid befüllt, bevor die Betätigungsvorrichtung mit dem Signal geringer Flankensteilheit angesteuert wird.

Die erfindungsgemäße Mikrodosiervorrichtung kann vorteilhaft unter Verwendung mikromechanischer Verfahren, insbesondere Verfahren der Halbleitertechnologie, hergestellt werden. Ferner kann die erfindungsgemäße Mikrodosiervorrichtung modular aufgebaut sein, derart, daß beispielsweise die Druckkammer, der Verdränger, die Einrichtung zum Erfassen der Stellung des Verdrängers und optional zumindest Teile der ersten und der zweiten Fluidleitung als austauschbares Modul mittels mikromechanischer Verfahren aufgebaut sind.

Bei der vorliegenden Erfindung wird vorzugsweise durch integrierte Sensoren die Stellung des Verdrängers erfaßt. Eine jeweilige Stellung des Verdrängers entspricht einem definierten Volumen der Druckkammer. Die Steuereinrichtung ist

- 6 -

somit in der Lage, auf der Grundlage der Kenntnis des Volumens der Druckkammer die Betätigungseinrichtung zur Bewegung des Verdrängers derart anzusteuern, daß der Ausstoß eines definierten Fluidvolumens aus der Auslaßöffnung bewirkt wird. Der wesentliche Vorteil eines derartigen Dosiervorgangs unter Verwendung einer integrierten Volumenmessung liegt darin, daß ein Fluidstrahl als Ganzes abgegeben wird, und nicht eine Vielzahl von Einzeltropfen addiert werden müssen, um die gewünschten Dosiervolumina, beispielsweise auf dem Gebiet der Biotechnologie, zu erhalten. Obwohl der genaue Abriß des Freistrahls an der Auslaßöffnung wie bei herkömmlichen Systemen von den Medieneigenschaften beeinflusst wird, wird gemäß der vorliegenden Erfindung dennoch eine höhere Dosiergenauigkeit erhalten. Da durch den Medienverdränger der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung problemlos auch größere Volumina im gewünschten Bereich zwischen  $0,01\mu\text{l}$  bis  $0,1\mu\text{l}$  während eines Vorgangs abgegeben werden können, spielen Volumenfehler, die eine Folge eines Abrisses der Einzeltropfen sind und bei Tropfenvolumina von  $0,0001\mu\text{l}$  einen großen relativen Fehler darstellen würden, keine Rolle mehr. Eine Summation der systematischen Fehler pro Tropfen tritt gemäß der vorliegenden Erfindung nicht mehr auf.

Bei der Rückstellung des Verdrängers in die zweite Stellung, wobei das Volumen der Druckkammer verringert wird, um das Fluid über die Auslaßöffnung als freien Strahl auszustoßen, ist die Bewegung des Fluids in der ersten Fluidleitung, d.h. dem Reservoirkanal, und der zweiten Fluidleitung, d.h. dem Düsenkanal, nahezu ausschließlich von der Relation der Flüssigkeitsträgheit in den betreffenden Fluidleitungen bestimmt, wobei die Relation der Strömungswiderstände der Fluidleitungen dagegen vernachlässigbar ist. Dadurch ist das definierte Fluidvolumen, das mittels der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung ausgestoßen wird, nahezu unabhängig von der Viskosität, Oberflächenspannungen, usw. des zu dosierenden Mediums. Folglich kann mittels der vorliegenden Erfindung eine Dosierung sich in Viskosität und Oberflächen-



- 7 -

spannung unterscheidender Medien, wie sie beispielsweise in der Biotechnologie eingesetzt werden, durchgeführt werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Dosierverfahren wird ein Fluidstrahl, oder bei der Anwendung für Flüssigkeiten ein Flüssigkeitsstrahl, mit variablem, einstellbarem Volumen von einem Medienverdränger erzeugt, wobei das Volumen des Flüssigkeitsstrahls über einen bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel in den Medienverdränger integrierten Volumensensor geregelt wird. Der Volumensensor detektiert jeweils den aktuellen Verdrängungszustand des Medienverdrängers und gibt ein denselben anzeigendes elektrisches Signal aus. Die Steuerung wertet den Ablauf des von dem Volumensensor detektierten zeitabhängigen Verdrängungsvorgangs aus und regelt den Aktor des Verdrängers.

Optional kann die erfindungsgemäße Mikrodosiervorrichtung weitere Elemente beinhalten, beispielsweise weitere Sensoren zur Messung des Druckverlaufs in der Druckkammer, die auch als Dosierkammer bezeichnet werden kann, der Medientemperatur, usw., um weitere physikalische Einflüsse bei der Regelung des Dosiervorgangs berücksichtigen zu können. Ferner kann ein aktives oder passives Ventil in den Reservoirkanal eingebaut sein, welches eine Rückströmung des Mediums von der Druckkammer zu dem Reservoir unterbindet.

Die erfindungsgemäße Mikrodosiervorrichtung kann ferner zur Pipettierung eines Fluids bzw. einer Flüssigkeit verwendet werden. Dazu wird ein Fluid über die Auslaßöffnung, die auch als Düse bezeichnet werden kann, aufgenommen, indem die Düse beispielsweise in ein zu pipettierendes Fluid eingetaucht wird. Nachfolgend wird das aufgenommene Fluid wie beschrieben wieder im Freistrahle abgegeben. Das Aufnehmen kann beispielsweise durch einen Unterdruck in dem Medienreservoir, der ein Einsaugen bewirkt, oder durch eine entsprechende Bewegung des Aktors erfolgen.

Die vorliegende Erfindung schafft ferner eine Pipettiervor-

- 8 -

richtung, bei der durch eine entsprechende Bewegung des Aktors eine Aufnahme eines Fluids durch die Auslaßöffnung in die Dosierkammer bewirkt werden kann. Der Aufbau der Pipettiervorrichtung entspricht im wesentlichen dem Aufbau der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung, wobei dieselbe jedoch das Medienreservoir und die dasselbe mit der Dosierkammer verbindende Fluidleitung nicht aufweist.

Die erfindungsgemäße Mikrodosiervorrichtung kann vorteilhaft verwendet werden, um ein Mikrovorrichtungsarray zu bilden, bei dem eine Mehrzahl der Mikrodosiervorrichtungen nebeneinander angeordnet und individuell adressierbar sind. In gleicher Weise kann die erfindungsgemäße Pipettiervorrichtung verwendet werden, um aus derselben ein Mikropipettiervorrichtungsarray zu schaffen.

Weiterbildungen der vorliegenden Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen dargelegt.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend bezugnehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Querschnittsdarstellung von Komponenten eines bevorzugten Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung;
- Fig. 2 eine schematische Querschnittsdarstellung des bei dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungsbeispiel verwendeten Verdrängers;
- Fig. 3 ein Diagramm, das ein Ansteuersignal zur Ansteuerung der Betätigungseinrichtung gemäß einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung zeigt;
- Fig. 4 ein weiteres Ausführungsbeispiel von Komponenten einer erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung, bei

- 9 -

der im Reservoirkanal ein Ventil angeordnet ist;

Fig. 5A und 5B schematische Querschnittsdarstellungen eines Verdrängers zur zusätzlichen Druckerfassung;

Fig. 6A und 6B schematische Darstellungen von Ausführungsbeispielen zur Realisierung der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung; und

Fig. 7 ein Schema, das wesentliche Parameter des erfindungsgemäßen Verfahrens darstellt;

Fig. 8 eine auseinandergezogene schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels eines aus einer Mehrzahl von erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtungen aufgebauten Mikrodosiervorrichtungsarrays; und

Fig. 9 eine schematische Darstellung des in Fig. 8 dargestellten Mikrodosiervorrichtungsarrays im zusammengesetzten Zustand.

In Fig. 1 ist eine mögliche Ausführungsform der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung, die sich speziell für eine Herstellung des Dosierelementes mittels der Verfahren der Halbleitertechnologie eignet, dargestellt. Der Medienverdränger 10 ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel als eine in Silizium geätzte versteifte Membran realisiert. Der Volumensensor besteht bei diesem Ausführungsbeispiel aus in den Medienverdränger integrierten piezoresistiven Widerständen 12 und 14. Die aus einer bestimmten Verdrängerposition resultierende mechanische Spannung am Ort der Widerstände 12 und 14 in dem Medienverdränger 10 wird dabei über den piezoresistiven Effekt in ein elektrisches Signal umgewandelt.

In Fig. 2 ist eine vergrößerte Querschnittsansicht der Verdrängerstruktur 10 dargestellt. Die in Fig. 2 dargestellte Verdrängerstruktur ist mittels eines anisotropen KOH-Ätzens hergestellt, das zu den trapezförmigen Ausnehmungen, die die

- 10 -

Membran 16 definieren, führt.

Bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung ist die Verdrängerstruktur 10 mittels eines anodischen Bondens mit einer Pyrexglas-Platte 18 verbunden. In der Siliziumscheibe, in der die Verdrängerstruktur 10 definiert ist, sind bei dem bevorzugten Ausführungsbeispiel Ausnehmungen vorgesehen, die einen Reservoirkanal 20, einen Düsenkanal 22 sowie eine Druckkammer 24 definieren. Der Düsenkanal 22 ist mit einer Auslaßöffnung 26, die in Fig. 1 in gestrichelten Linien angedeutet ist, fluidmäßig verbunden. Die Auslaßöffnung 26 kann in der Form einer Düse ausgestaltet sein. Der Reservoirkanal 20 ist fluidmäßig mit einem Medienreservoir (nicht dargestellt) verbunden. Die Druckkammer 24 definiert ein durch eine Bewegung des Verdrängers regelbares Dosiervolumen 28. Eine piezoelektrische Betätigungseinrichtung, bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel ein Piezostapel-Aktor 30, ist bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel über ein Gegenlager 32 derart an der Mittenversteifung des Verdrängers angebracht, daß durch eine Ansteuerung des Piezostapels 30 der Medienverdränger 10 bewegt werden kann.

Die piezoresistiven Widerstände 12 und 14 sowie der Piezostapel 30 sind mit einer Steuereinrichtung (nicht dargestellt) elektrisch verbunden.

Die Druck- oder Dosier-Kammer 24, die Fluidleitungen 20, 22 und die Auslaßöffnung 26 können beispielsweise durch Standard-Ätztechniken in der Siliziumscheibe hergestellt sein. Durch ein anodisches Bonden der Siliziumscheibe auf eine Pyrexplatte (Glas) können die Dosierkammer und die Fluidleitungen hermetisch abgeschlossen werden. Alternativ könnte neben dem dargestellten Piezostapel-Aktor ein Piezo-Biegewandler oder eine Piezoplatte als Antrieb verwendet werden. Es ist jedoch offensichtlich, daß die vorliegende Erfindung nicht auf piezoelektrische Antriebe begrenzt ist, sondern auch andere Antriebe, beispielsweise elektromagnetische oder

- 11 -

elektrostatische, verwendet werden können.

Vorzugsweise werden der Reservoirkanal, die Druckkammer, der Düsenkanal sowie die Verdrängermembran durch anisotrope KOH-Ätzungen, die zu trapezförmigen bzw. dreieckigen Kanalquerschnitten führen, hergestellt. Überdies sind jedoch andere beliebige Querschnittsformen möglich, beispielsweise Gräben mit senkrechten Wänden, die durch Trockenätztechniken erzeugt werden.

Neben dem oben beschriebenen Aufbau können die Kanäle und Ausnehmungen der mikromechanisch gefertigten Mikrodosiervorrichtung der vorliegenden Erfindung statt in Silizium auch in Pyrexglas strukturiert sein, wobei ferner eine Kombination einer Strukturierung in Silizium und Pyrexglas zur Realisierung verwendbar ist. Die Größe der bestimmenden Parameter, Flußwiderstand, fluidische Induktivität und Kapillardruck wird durch die Länge und die Ätztiefe der Kanäle bestimmt. Durch einen Mehrfachmaskenprozeß können die Ätztiefe der beiden Kanäle und der Druckkammer unabhängig voneinander variiert werden.

Wie in Fig. 1 dargestellt ist, wird als Medienverdränger 10 vorzugsweise eine mittenversteifte Membran 16 verwendet. Dabei kann die Mittenversteifung vorzugsweise als Ansatzfläche für den Aktor 30 verwendet werden. Bei der Verwendung einer versteiften Membran als Medienverdränger 10 kann bei gegebenem Stellweg des Aktors über die Membranweite der Dosierbereich angepaßt werden.

Anhand Fig. 3 wird nachfolgend ein Dosiervorgang gemäß einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung näher erläutert.

Zunächst erfolgt eine erstmalige Befüllung der Anordnung, d.h. der Fluidleitungen 20 und 22 sowie der Druckkammer 24 entweder selbständig durch Kapillarkräfte oder mittels einer externen Unterstützung durch Druckbeaufschlagung des Medien-

- 12 -

reservoirs, Einpumpen des Mediums oder Einsaugen der Flüssigkeit, beispielsweise durch eine Erzeugung eines Vakuums an der Auslaßöffnung. Am Ort der Auslaßöffnung, oder Düse, wird das Austreten des Mediums durch die Oberflächenspannung verhindert, während eine Rückströmung des Mediums in Richtung der Dosierkammer durch Kapillarkräfte verhindert wird. Der Flüssigkeitsmeniskus regelt sich also selbst auf die Position der Düse ein. Nach der erstmaligen Befüllung, die beispielsweise nur bei einem ersten Dosiervorgang nach einer länger anhaltenden Ruhephase der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung durchgeführt werden muß, werden die im Folgenden beschriebenen Schritte durchgeführt.

Während eines in Fig. 3 als Ansaugphase bezeichneten Intervalls wird zunächst ein Ansteuersignal,  $U(t)$ , mit einer geringen Flankensteilheit an die Betätigungsvorrichtung angelegt. Dies bewirkt eine langsame Bewegung der Membran aus der Ausgangslage, durch die Dosierflüssigkeit von beiden Kanälen her, Düsenseite und Reservoirseite, in die Dosierkammer angesaugt wird. Die geringe Flankensteilheit des Ansteuersignals bewirkt, daß der zu dosierenden Flüssigkeit eine geringe Beschleunigung vermittelt wird. Je nach Fließwiderstand und Kapillardruck der einzelnen Kanäle saugt die Membran unterschiedliche Teilvolumina aus den beiden Kanälen. Die Flüssigkeitsträgheit ist wegen des langsamen Vorgangs zu vernachlässigen. Bei dem Vorgang ist jedoch darauf zu achten, daß der Düsenkanal nicht vollständig entleert wird, und somit Luft in die Dosierkammer gerät. Dies kann sichergestellt werden, indem die Ansteuerung des Aktors, d.h. die Flankensteilheit des Ansteuersignals, der Relation der Strömungswiderstände der mit dem Medienreservoir verbundenen Fluidleitung und der mit der Düse verbundenen Fluidleitung angepaßt wird. Dieser Vorgang der langsamen Bewegung der Membran aus der Ausgangslage ist abgeschlossen, wenn durch den integrierten Volumensensor der Steuereinrichtung das Erreichen der gewünschten Volumenstellung gemeldet wird.

Nachfolgend erfolgt bei dem in Fig. 3 dargestellten Ausfüh-

- 13 -

rungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens eine Phase, die mit "Einregeln des Fluidlevels" bezeichnet ist. Diese Einregelung des Flüssigkeitsmeniskus auf das Düsenende erfolgt infolge von Kapillarkräften und Oberflächenspannungen selbsttätig, nachdem der Verdränger die gewünschte Volumensetzung erreicht hat. Die Dauer dieses Vorgangs wird bestimmt durch den Strömungswiderstand der Kanäle und eventuell der Dosierkammer, wobei jedoch der Strömungswiderstand der Dosierkammer im Vergleich zum Strömungswiderstand der Kanäle in den meisten Fällen vernachlässigbar ist, die physikalischen Eigenschaften des Mediums, d.h. der Viskosität, und dem hydrostatischen Druck in dem Reservoir. Diese Phase des Einregels des Fluidlevels ist optional, da dieselbe entfallen kann, wenn die Ansaugphase genügend langsam erfolgt, wobei sich in diesem Fall der Flüssigkeitsmeniskus stets am Ort der Düse befindet.

In einer dritten Phase, die in Fig. 3 mit "Dosierphase" bezeichnet ist, wird der Verdränger durch eine geeignete Ansteuerung der Betätigungseinrichtung durch die Steuereinrichtung nun sehr rasch in dessen Ausgangslage zurückgestellt. Dies wird durch ein Ansteuersignal mit einer großen Flankensteilheit, durch das der Flüssigkeit eine große Beschleunigung vermittelt wird, realisiert. Dadurch wird Flüssigkeit über die Düse als freier Strahl ausgestoßen. Die Bewegung der Flüssigkeit im Reservoir- und im Düsen-Kanal ist unter diesen Umständen nahezu ausschließlich von der Relation der Flüssigkeitsträgheit in den betreffenden Fluidleitungen bestimmt, wohingegen die Relation der Strömungswiderstände vernachlässigbar ist. Wenn die Trägheit der Flüssigkeit in der Fluidleitung zwischen der Dosierkammer und der Düse klein gegenüber der Trägheit der Flüssigkeit in der Fluidleitung zwischen der Dosierkammer und dem Reservoir ist, so ist die Rückströmung von Flüssigkeit in das Reservoir vernachlässigbar. Ist die Trägheit der Flüssigkeit in dem Reservoirkanal hingegen nicht vernachlässigbar, so kann die damit verbundene Rückströmung durch eine Kalibrierung bestimmt und bei einer nachfolgenden Dosierung kompensiert

- 14 -

werden. Dies ist möglich, da die Induktivität  $L$ , d.h. die Trägheit, einer Fluidleitung lediglich von deren Geometriedaten,  $L = \text{Leitungslänge}/\text{Leitungsquerschnitt}$ , nicht aber von den physikalischen Eigenschaften der in derselben enthaltenen Flüssigkeit abhängt.

Der Anteil der beschleunigten Flüssigkeitsmenge in Düsenrichtung und Reservoirrichtung bei schnellen Änderungen des Verdrängers, d.h. bei einer Vernachlässigung von Strömungswiderständen, ist gegeben durch:

$$\frac{d\Phi_d}{d\Phi_r} = \frac{\frac{d\Phi_d}{dt}}{\frac{d\Phi_r}{dt}} = \frac{\frac{\Delta p_d}{\rho L_d}}{\frac{\Delta p_r}{\rho L_r}} = \frac{\Delta p_d L_r}{\Delta p_r L_d} = \frac{L_r}{L_d} \quad (\text{Gl.1})$$

wobei  $\phi_d$  und  $L_d$  den Volumenstrom beziehungsweise die Induktivität in Düsenrichtung angeben, und  $\phi_r$  und  $L_r$  den Volumenstrom bzw. die Induktivität in Reservoirrichtung angeben.

In der Regel sind der Umgebungsdruck und der Druck im Reservoir, der einige mbar betragen kann, beide vernachlässigbar gegen die in der Dosierkammer bei einer schnellen Änderung des Verdrängers anliegenden Drücke, die mehrere bar betragen können. Dadurch sind die Druckdifferenzen  $\Delta p_d$  und  $\Delta p_r$  nahezu identisch, weshalb die Anteile der Flüssigkeitsströmungen in Düsenrichtung bzw. in Rückwärtsrichtung in einer festen Relation stehen. Diese Relation ist unabhängig von der Viskosität und der Dichte  $\rho$  der enthaltenen Flüssigkeit. Daher kann das durch die Rückströmung durch den Reservoirkanal verlorengelassene Volumen in der ersten Phase des Dosiervorgangs, d.h. das langsame Bewegen des Verdrängers zur Erhöhung des Druckkammervolumens, einfach berücksichtigt werden.

Ein potentiell mögliches Überschwingen des Verdrängers über die Ruhelage hinaus kann beispielsweise unterbunden werden, indem während des Ausstoßes des Flüssigkeitsstrahls das erfaßte



- 15 -

zeitabhängige Signal des Volumensensors durch die Steuereinrichtung detektiert und analysiert wird. Dadurch ist ein regelnder Eingriff in den laufenden Dosiervorgang möglich, was jedoch eine aufwendige Elektronik erfordert. Alternativ kann das durch den Volumensensor erfaßte Signal auch nach dem Ausstoßvorgang analysiert werden und kann für eine Optimierung der Ansteuerparameter der Betätigungseinrichtung in nachfolgenden Dosierzyklen dienen.

Die Steuereinrichtung der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung steuert die Betätigungsvorrichtung somit auf der Grundlage der jeweils während eines aktuellen Zyklusses von dem Volumensensor, d.h. dem Sensor zur Erfassung der Stellung der Membran, empfangenen Signale oder auf der Grundlage der während zumindest einem vorhergehenden Zyklus erfaßten Sensorsignale.

In Fig. 4 ist ein alternatives Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung dargestellt, bei der in dem Kanal zwischen der Druckkammer und dem Medienreservoir ein Ventil angeordnet ist. Elemente, die denen in Fig. 1 entsprechen, sind in Fig. 4 mit identischen Bezugszeichen bezeichnet. Der Pfeil 40 in Fig. 4 zeigt die Bewegung des Medienverdrängers 10 aus der dargestellten Ruhelage an. Wie in Fig. 4 dargestellt ist, ist ein Ventil, das allgemein mit dem Bezugszeichen 42 bezeichnet ist, angeordnet, um einen Verschuß der mit dem Medienreservoir (nicht dargestellt) fluidmäßig verbundenen Fluidleitung 20 zu ermöglichen. Das in Fig. 4 dargestellte Ventil 42 ist ein in der Technik übliches mittels eines piezoelektrischen Antriebs 44 betreibbares Ventil, bei dem die Fluidleitung 20 durch eine mittels des Antriebs 44 bewegbare Membran 46 verschlossen werden kann.

Alternativ zu dem in Fig. 4 dargestellten Ausführungsbeispiel kann jedes geeignete bekannte aktive oder passive Ventil zur Unterbindung einer Rückströmung durch den Reservoirkanal 20 beim Ausstoßen des Flüssigkeitstrahls durch die Dü-

- 16 -

se verwendet sein. Ein derartiges Ventil ist nicht notwendig, wenn das Volumen der rückströmenden Flüssigkeit infolge der höheren Flüssigkeitsträgheit in die Richtung des Reservoirs zu vernachlässigen ist, wie es bei Tintendruckköpfen der Fall ist. Ferner kann auf ein derartiges Ventil verzichtet werden, wenn die Menge des Flüssigkeitsvolumens eine feste Relation mit dem zu dosierenden Volumen darstellt und somit über die Volumenauslenkung des Verdrängers korrigiert werden kann, siehe oben.

Die Bewegung des Verdrängers beim Ausstoßen der Flüssigkeit kann direkt in die Ruhelage erfolgen. Alternativ kann, wie wiederum in Fig. 3 dargestellt ist, die Bewegung des Verdrängers beim Ausstoßen der Flüssigkeit mit einer geringen Gegenbewegung abgeschlossen werden, siehe Ende der Dosierphase. Durch diese Gegenbewegung tritt eine Gegenbeschleunigung auf, die den Abriß des Flüssigkeitsstrahls begünstigen kann.

Bezugnehmend auf die Fig. 5A und 5B wird nachfolgend ein alternatives Ausführungsbeispiel eines Medienverdrängers näher beschrieben. Die Volumenverdrängung des Medienverdrängers und der Druck in der Dosierkammer sind zwei unabhängige physikalische Parameter. Durch eine geeignete Platzierung und Verschaltung von mehreren verschiedenen Widerständen in der Membranaufhängung des Verdrängers kann somit entweder druckunabhängig die Volumenstellung des Verdrängers oder volumenunabhängig der Druck in der Dosierkammer gemessen werden. Eine derartige Anordnung von piezoresistiven Widerständen ist in den Fig. 5A und 5B dargestellt. In der Membranaufhängung 50 sind vier piezoresistive Widerstände 52, 54, 56 und 58 implementiert. Fig. 5A zeigt die mechanische Verformung der Membran im Falle eines Überdrucks in der Dosierkammer bei vernachlässigbarem Verdrängervolumen. Fig. 5B zeigt die mechanische Verformung der Membran im Falle einer Verdrängung bei verschwindendem Druck, beispielsweise am Ende der oben beschriebenen Phase "Einregeln des Fluidlevels".

- 17 -

Obwohl die Signale der jeweils äußeren Widerstände nahezu gleich sind, unterscheiden sich die beiden Fälle in dem Vorzeichen der mechanischen Spannungen nahe der Mittenversteifung der Membran. Bei dem in Fig. 5A dargestellten Fall wirken auf alle vier piezoresistiven Widerstände Zugspannungen. Bei dem in Fig. 5B dargestellten Fall, wirken auf die piezoresistiven Widerstände 52 und 54 Zugspannungen, während auf die piezoresistiven Widerstände 56 und 58 Druckspannungen wirken. Zugspannungen werden durch den Druck in der Dosierkammer erzeugt, während reine Volumenverformungen Druckspannungen erzeugen. Bei einer Verwendung des piezoresistiven Effekts äußert sich dies in einem unterschiedlichen Vorzeichen bei der Widerstandsänderung. Daher können durch die geeignete Platzierung und Auswertung der Widerstände beide physikalischen Größen, d.h. Druck und Volumen, unabhängig voneinander bestimmt werden.

Im Folgenden werden weitere alternative Ausführungsbeispiele der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung dargelegt. Im Ausgangszustand des Dosierzyklusses kann der Verdränger vorgespannt sein und durch den Aktor in dieser Lage gehalten werden, beispielsweise in die Dosierkammer hineingedrückt. Der Verdränger läßt sich dabei in Richtung einer weiteren Vorspannung durch eine weitere Auslenkung des Aktors bewegen. Entgegen der Vorspannungsrichtung bewegt sich der Verdränger bei nachlassender Aktorauslenkung allein durch seine Rückstellkraft. Durch diese Variante ist keine feste Verbindung zwischen Aktor und Verdränger notwendig. Eine potentielle Klebeverbindung zwischen Aktor und Verdränger entfällt und der Montageaufwand reduziert sich erheblich. Bezüglich des in den Verdränger integrierten Volumensensors ist dabei lediglich der durch die Vorspannung verursachte Volumenoffset zu korrigieren.

Die oben beschriebene Alternative, Aktor und Verdränger ohne feste Verbindung zu verwenden, ermöglicht einen modularen Aufbau des Dosierelements. Ein solcher Aufbau ist zur Veranschaulichung in den Fig. 6A und 6B dargestellt. Dabei sind

- 18 -

die Elektronik und der Antrieb, beispielsweise ein Piezo-Stapelaktor 60 fest in einem Gehäuse 62 eingebaut, während ein Chip 64, der den Medienverdränger und die Sensoren aufweist, auswechselbar ist. Durch den Pfeil 66 in Fig. 6A ist die Bewegungsrichtung des Piezo-Stapelaktors angegeben. Ferner ist in Fig. 6A eine Fluidleitung 68, die durch das Gehäuse verläuft, dargestellt. Der rechtsseitige Teil von Fig. 6A stellt eine Vergrößerung der mikromechanisch gefertigten Komponenten der Mikrodosiervorrichtung dar, wobei die Pyrexplatte und der Siliziumchip getrennt dargestellt sind.

Eine Vergrößerung dieser mikromechanisch gefertigten Komponenten der Mikrodosiervorrichtung ist in auseinandergezogener Form in Fig. 6B dargestellt. Diese Komponenten sind durch eine Pyrexplatte 70, die beispielsweise mittels anodischem Bonden mit einem Siliziumchip 72 verbunden ist, gebildet. Eine Fluidleitung 74, die mit einem Medienreservoir (nicht dargestellt) fluidmäßig verbunden ist, verläuft durch die Pyrexglasplatte 70. Die Pyrexglasplatte 70 weist ferner eine Ausnehmung 76 auf, um eine elektrische Kontaktierung von Anschlußflächen 78 auf dem Siliziumchip zu ermöglichen. Der Reservoirkanal ist bei 80 dargestellt, während die Dosierrkammer bei 82 gezeigt ist. Auf dem Siliziumchip 72 sind ferner Leitungsbahnen 84 zu den Volumensensoren vorgesehen. Mittels einer weiteren Vergrößerung 86 ist in Fig. 6B das Auslaßende oder die Düse der Mikrodosiervorrichtung 86 schematisch dargestellt.

Bei der beschriebenen modularen Konfiguration ist es vorteilhaft, wenn zwischen dem Aktor und dem Verdränger keine Klebeverbindung, sondern lediglich ein mechanischer Kontakt zur Erzeugung einer Vorspannung, wie oben beschrieben wurde, notwendig ist. Über das Signal der integrierten Volumensensoren läßt sich die Vorspannung gleichzeitig reproduzierbar und mit hoher Genauigkeit einstellen.

Bei allen beschriebenen Ausführungsbeispielen können durch den integrierten Volumensensor Nichtlinearitäten und bei-

- 19 -

spielsweise Hystereseeffekte beim Antrieb des Verdrängers kompensiert werden. Ferner ist eine Beschichtung der Düse mit einem hydrophoben Material vorteilhaft, da dadurch die Oberflächenspannung erhöht wird und ein Austreten von Flüssigkeit durch die Düse im Ruhezustand weiter unterdrückt wird. Diesbezüglich ist insbesondere eine Beschichtung außerhalb der Düse in der Umgebung entlang des Umfangs derselben mit einem hydrophoben Material vorteilhaft.

Alternativ zu den beschriebenen Volumensensoren in dem Medienverdränger kann der Volumensensor auch in der Betätigungsvorrichtung für den Verdränger integriert sein. Beispielsweise kann der Volumensensor als Dehnungsmeßstreifen auf dem Piezostapelaktor realisiert sein, der die Auslenkung desselben detektiert.

Wie erwähnt kann die erfindungsgemäße Mikrodosiereinrichtung auch als Pipettiereinrichtung verwendet werden. Zu diesem Zweck weist die dieselbe vorzugsweise eine Einrichtung zum Erzeugen eines Unterdrucks in dem Medienreservoir auf, um dadurch durch das Eintauchen der Auslaßöffnung, d.h. der Düse, in eine zu pipettierende Flüssigkeit ein Ansaugen einer Flüssigkeit durch die Auslaßöffnung in die Dosierkammer und/oder in das Medienreservoir zu ermöglichen. Jedoch kann die zu pipettierende Flüssigkeit auch durch eine entsprechende Bewegung des Aktors und damit des Verdrängers in die Dosierkammer angesaugt werden, wobei dann das Vorsehen des Medienreservoirs und der Fluidleitung zwischen dem Medienreservoir und der Dosierkammer nicht notwendig kein notwendiges Merkmal ist. Bezüglich der übrigen Merkmale und der Ausgestaltung derselben entspricht die Pipettiereinrichtung der Mikrodosiereinrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung, wobei die Steuereinrichtung die Betätigungseinrichtung, d.h. den Aktor, auf der Grundlage der Signale von dem Sensor zu Erfassung der Stellung des Verdrängers während des gegenwärtigen Pipettierzyklusses oder auf der Grundlage der Sensorsignale während zumindest eines vorherigen Zyklusses steuert, um das Ansaugen und/oder das Ausstossen eines definier-

- 20 -

ten Fluidvolumens durch die Auslaßöffnung zu bewirken.

Die Auslaßöffnung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen kann alternativ als ein Düsenarray ausgebildet sein, das aus beispielsweise 10 Düsen besteht. Dadurch ist es möglich, ein Array von Flüssigkeitsstrahlen zu erzeugen, wobei jeder einzelne Strahl nur ein Zehntel des gesamten Dosiervolumens enthält. Dadurch ergibt sich die Funktionalität sogenannter Mehrkanal-Pipetten, die zu Dosierung in sogenannte Mikrotiterplatten verwendet werden. Ferner wirkt bei mehreren kleinen Düsen im Vergleich zu einer großen Düse eine größere Kapillarkraft auf die Austrittsseite, wodurch eine Rückströmung beim Ansteuern mit einem Signal geringer Flankensteilheit reduziert wird.

Bei alternativen Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung kann neben der beschriebenen planaren Anordnung von Düse und Chip auch eine vertikale Anordnung der Düse zu dem Chip implementiert sein, bei der der Ausstoß des Fluids aus der Düse senkrecht zu dem Chip stattfindet. Eine vertikale Anordnung ist vorteilhaft dahingehend, daß die Dosiervorrichtung, d.h. der Aktor, der Chip und die Düse, axial aufgebaut sein kann, wie dies der Gewohnheit von Anwendern beispielsweise üblicher Pipetten entspricht.

Im Folgenden wird vereinfacht die Dynamik des Dosiervorgangs dargestellt. Dabei sei ein Strömungswiderstand als  $R$  und eine fluidische Induktivität als  $L$  definiert. Der Druckabfall über einen Strömungskanal setzt sich aus einem Druckabfall  $\Delta p_{\text{laminar}}$ , der dazu dient den Strömungswiderstand zu überwinden, und einen Druckabfall  $\Delta p_{\text{träge}}$ , der die Flüssigkeit im Kanal beschleunigt, zusammen. Somit gilt für die Druckdifferenz  $\Delta p_{\text{Leitung}}$  über die gesamte Fluidleitung:

$$\Delta p_{\text{Leitung}} = \Delta p_{\text{laminar}} + \Delta p_{\text{träge}}$$

$$\Delta p_{\text{träge}} = \rho L \frac{d\Phi}{dt} \quad \text{mit} \quad L = \frac{l}{A} \quad (\text{Gl. 2})$$

$$\Delta p_{\text{laminar}} = \rho R \Phi$$

- 21 -

Der Strömungswiderstand  $R$  und die fluidische Induktivität  $L$  rechnen sich beispielsweise für einen runden Schlauch mit dem Radius  $r$  zu:

$$L = \frac{l}{r^2 \pi} ; \quad R = \frac{8\eta l}{\rho \pi r^4} \quad (\text{Gl. 3})$$

In Fig. 7 ist ein Schema zur Beschreibung der Dynamik einer erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtung dargestellt.  $p_R$  stellt den Druck im Medienreservoir dar,  $p_K$  den Kapillardruck und  $p$  den Druck in der Druckkammer.  $V_m$  entspricht dem von der Membran verdrängten Volumen, während  $V_0$  der Änderung des Kammervolumens entspricht, die sich durch Verspannungen des Gehäuses und andere Störeinflüsse ergibt.  $\phi_R$  ist der Volumenfluß im Reservoirkanal und  $\phi_D$  ist der Fluß im Düsenkanal. In den nachfolgenden Gleichungen entspricht  $U$  der Steuerspannung an dem Aktor.

Für die Fluidleitung zwischen der Dosierkammer und dem Reservoir gilt:

$$p_R - p = \rho R_R \Phi_R + \rho L_R \frac{d\Phi_R}{dt} \quad (\text{Gl. 4})$$

Für die Fluidleitung zwischen der Dosierkammer und der Düse gilt:

$$p + p_K - p_{\text{Atmosphäre}} = \rho R_D \Phi_D + \rho L_D \frac{d\Phi_D}{dt} \quad (\text{Gl. 5})$$

Für die Dosierkammer gilt:

$$\frac{dV}{dt} = \Phi_R - \Phi_D$$

$$\frac{d}{dt} (V_m + V_0) = \frac{\partial V_m}{\partial p} \Big|_U \frac{dp}{dt} + \frac{\partial V_m}{\partial U} \Big|_p \frac{dU}{dt} + \frac{\partial V_0}{\partial p} \frac{dp}{dt} = \Phi_R - \Phi_D$$

- 22 -

und damit

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\Phi_R - \Phi_D - \frac{\partial V_m}{\partial U}|_p \frac{dU}{dt}}{\frac{\partial V_m}{\partial p}|_U + \frac{\partial V_o}{\partial p}} \quad (\text{Gl.6})$$

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Dynamik des Dosierelements näherungsweise durch drei Differentialgleichungen für die drei unabhängigen Variablen  $\phi_R$ ,  $\phi_D$  und  $p$  wie folgt beschrieben wird:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= \frac{\Phi_R - \Phi_D - \frac{\partial V_m}{\partial U}|_p \frac{dU}{dt}}{\frac{\partial V_m}{\partial p}|_U + \frac{\partial V_o}{\partial p}} \\ \frac{d\Phi_R}{dt} &= \frac{p_R - p - \rho R_R \Phi_R}{\rho L_R} \\ \frac{d\Phi_D}{dt} &= \frac{p + p_K - \rho R_D \Phi_D}{\rho L_D} \end{aligned} \quad (\text{Gl.7})$$

Als Designvorgaben sind bekannt:  $R_R$ ,  $R_D$ ,  $L_R$ ,  $L_D$ . Betriebsparameter sind die Spannung  $U(t)$  und der Medienreservoirdruck  $p_R$ . Zu Messen ist der Druck  $p_K$  und zu messen oder zu berechnen sind  $dV_m/dp$ ,  $dV_o/dp$  und  $dV_m/dU$ .

Das Differentialgleichungssystem ist für ein vorgegebenes  $U(t)$  für die folgenden Randbedingungen zu lösen:

$$\begin{aligned} p(t=0) &= 0; \\ \phi_R(t=0) &= 0; \text{ und} \\ \phi_D(t=0) &= 0. \end{aligned}$$



Ein Mikrodosiervorrichtungsarray kann aus einer Mehrzahl der erfindungsgemäßen Mikrodosiervorrichtungen, die arrayartig angeordnet sind, aufgebaut sein. Die Mikrodosiervorrichtungen können dabei beispielsweise parallel nebeneinander angeordnet sein. Dabei ist es möglich, beispielsweise vier Düsen innerhalb einer Fläche von weniger als einem Quadratmillimeter anzuordnen und individuell zu adressieren. Jede Mikrodosierungsvorrichtung gibt dabei getrennt von den anderen ein Medium im Freistrahlfeld aus, so daß unterschiedliche Medien ausgegeben werden können. Durch die Anordnung der Mehrzahl von Mikrodosiervorrichtungen ist es dann möglich, daß sich die getrennt ausgegebenen Medien nach Verlassen des Mikrodosiervorrichtungsarrays in der Luft vermengen. Das Mikrodosiervorrichtungsarray schafft somit eine sehr vielseitige Möglichkeit sowohl reine Medien als auch ein Gemisch von Medien zu dosieren. Bei der Dosierung eines Gemischs können jeweils die einzelnen Medienbestandteile durch die einzelnen Mikrodosiervorrichtungen exakt dosiert werden.

Ein Ausführungsbeispiel für ein erfindungsgemäßes Mikrodosiervorrichtungsarray ist in den Fig. 8 und 9 dargestellt.

Wie in Fig. 8 dargestellt ist, kann ein erfindungsgemäßes Mikrodosiervorrichtungsarray aus einer Struktur, die eine erste Siliziumschicht 200, eine Pyrex-Glasplatte 202 und eine zweite Siliziumschicht 204 umfaßt, gebildet sein. In der ersten Siliziumschicht 200 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel die Strukturen für zwei Mikrodosiervorrichtungen gebildet. Dazu sind zwei Verdrängermembranen 206, die jeweils eine Versteifung 208 aufweisen, in der Siliziumschicht 200 gebildet. Die Verdrängermembranen 206 sind über die Versteifungen 208 betätigbar. Ferner sind Fluidkanäle 210, die die Druckkammer mit einem Medienreservoir (nicht dargestellt) verbinden, in der ersten Siliziumschicht angeordnet.

Der Aufbau der zweiten Siliziumschicht 204 ist im wesentli-

- 24 -

chen identisch zu dem der ersten Siliziumschicht 200. In Fig. 8 ist die zu der bezüglich der ersten Schicht 200 dargestellten Oberfläche gegenüberliegende Oberfläche der zweiten Siliziumschicht 204 zu sehen. Somit sind hinsichtlich der zweiten Siliziumschicht 204 die in derselben gebildeten Druckkammern 212 und die die Druckkammern 212 mit einem Medienreservoir verbindenden Fluidleitungen 214 zu erkennen. Die Fluidleitungen 214 einer jeweiligen Siliziumschicht münden dabei in die Fluidkanäle 210 der jeweiligen Schicht. In Fig. 8 sind ferner die Fluidleitungen dargestellt, die die Druckkammern mit einer jeweiligen Auslaßöffnung 216 verbinden.

Die Pyrexglasplatte 202 wird zwischen den beiden Siliziumschichten 200 und 204 angeordnet, derart, daß jeweilige Hauptoberflächen derselben jeweils mit der Oberfläche der ersten und der zweiten Siliziumschicht, in der die Druckkammern 212 gebildet sind, verbunden werden. Die Druckkammern und die Fluidleitungen sind somit jeweils durch die Strukturen in den Siliziumschichten und die Oberflächen der Pyrex-Glasplatte gebildet.

Die dadurch gebildete Struktur, die in Fig. 9 dargestellt ist, weist ein Düsenarray 220 auf, das durch die vier Auslaßöffnungen 216 in der ersten und der zweiten Siliziumscheibe gebildet ist. Jeder Düse des 2x2-Arrays 220 ist eine Verdrängermembran 206 mit zugehöriger Betätigungseinrichtung (in Fig. 8 und 9 nicht dargestellt) zugeordnet, so daß die Düsen einzeln adressierbar sind.

Es ist offensichtlich, daß unter Verwendung des oben beschriebenen Aufbaus Mikrodosiervorrichtungarrays mit einer nahezu beliebigen Anzahl von Mikrodosiervorrichtungen aufgebaut werden können. Überdies ist es offensichtlich, daß die Fluidkanäle der jeweiligen Druckkammern entweder mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Medienreservoirs verbunden sein können. Daneben ist es in entsprechender Weise möglich, unter Verwendung einer Mehrzahl von erfindungsge-

- 25 -

mäßen Pipettiervorrichtungen ein Pipettiervorrichtungsarray aufzubauen.

- 26 -

Patentansprüche

## 1. Mikrodosiervorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einer Druckkammer (24), die zumindest teilweise von einem Verdränger (10) begrenzt ist;

einer Betätigungseinrichtung (30) zum Betätigen des Verdrängers (10), wobei durch die Betätigung des Verdrängers (10) das Volumen (28) der Druckkammer (24) veränderbar ist;

einem Medienreservoir, das über eine erste Fluidleitung (20) fluidmäßig mit der Druckkammer (24) verbunden ist;

einer Auslaßöffnung (26), die über eine zweite Fluidleitung (22) fluidmäßig mit der Druckkammer (24) verbunden ist;

gekennzeichnet durch

eine Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10); und

eine Steuereinrichtung, die mit der Betätigungseinrichtung (30) und der Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10) verbunden ist und die Betätigungseinrichtung (30) auf der Grundlage der erfaßten Stellung des Verdrängers (10) oder auf der Grundlage während zumindest eines vorherigen Dosierzyklusses erfaßter Stellungen des Verdrängers (10) steuert, um den Ausstoß eines definierten Fluidvolumens aus der Auslaßöffnung (26) zu bewirken.

## 2. Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der in der

- 27 -

Fluidleitung (20) zwischen dem Medienreservoir und der Druckkammer (24) ein aktives oder passives Ventil (42) zur Verhinderung einer Fluidrückströmung von der Druckkammer (24) zu dem Medienreservoir angeordnet ist.

3. Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der die Druckkammer (24), der Verdränger (10) und die Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10) als mikromechanisch gefertigte Strukturen ausgebildet sind.
4. Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 3, bei der der Verdränger (10) als eine in einen Siliziumwafer geätzte versteifte Membran realisiert ist, und bei der die Einrichtung zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10) durch in oder an der Membran befindliche piezoresistive Elemente (12, 14) realisiert ist.
5. Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 4, bei der zumindest Teile der ersten und der zweiten Fluidleitung (20, 22), die Auslaßöffnung (26) und die Druckkammer (24) durch Strukturen in dem Siliziumwafer und/oder einer Pyrexglasscheibe (18), die mit dem Siliziumwafer verbunden ist, definiert sind.
6. Mikrodosiervorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der in der Druckkammer (24) ferner Einrichtungen zum Erfassen des Drucks in der Druckkammer (24) angeordnet sind.
7. Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 3, bei der die Betätigungseinrichtung (30) ein Piezostapelaktor ist, wobei die Einrichtung zur Erfassung der Stellung des Verdrängers (10) durch einen auf dem Piezostapelaktor (30) angebrachten Dehnungsmeßstreifen realisiert ist.
8. Mikrodosiervorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der die äußere Umrandung der Auslaßöffnung (26)

- 20 -

mit einem hydrophoben Material beschichtet ist.

9. Mikrodosiertvorrichtung gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8, bei der die Betätigungseinrichtung (60) und die Steuereinrichtung fest in ein Gehäuse (62) eingebaut sind, während die Druckkammer (24), der Verdränger (10) und die Einrichtung zum Erfassen der Stellung des Verdrängers auswechselbar in das Gehäuse installierbar sind.
10. Mikrodosiertvorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der die Auslaßöffnung (26) durch ein Array einer Mehrzahl von Öffnungen gebildet ist.
11. Mikrodosiertvorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, die ferner eine Einrichtung zum Erzeugen eines Unterdrucks in dem Medienreservoir aufweist.
12. Mikrodosiertvorrichtungsarray aus einer Mehrzahl von Mikrodosiertvorrichtungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bei dem die Mikrodosiertvorrichtungen nebeneinander angeordnet und individuell adressierbar sind.
13. Mikrodosiertvorrichtungsarray gemäß Anspruch 12, bei dem die Druckkammern (212), die Verdränger (206) und die Fluidleitungen (214) einer ersten Anzahl von Mikrodosiertvorrichtungen durch eine erste Siliziumschicht (200), die an einer Hauptoberfläche derselben mit einer ersten Hauptoberfläche einer Glasplatte (202) verbunden ist, gebildet sind, während die Druckkammern (212), die Verdränger (206) und die Fluidleitungen (214) einer zweiten Anzahl von Mikrodosiertvorrichtungen durch eine zweite Siliziumschicht (204), die an einer Hauptoberfläche derselben mit der zweiten Hauptoberfläche der Glasplatte (202) verbunden ist, gebildet sind.
14. Pipettiertvorrichtung mit folgenden Merkmalen:

- 29 -

einer Druckkammer (24), die zumindest teilweise von einem Verdränger (10) begrenzt ist;

einer Betätigungseinrichtung (30) zum Betätigen des Verdrängers (10), wobei durch die Betätigung des Verdrängers (10) das Volumen (28) der Druckkammer (24) veränderbar ist;

einer Auslaßöffnung (26), die über eine Fluidleitung (22) fluidmäßig mit der Druckkammer (24) verbunden ist;

gekennzeichnet durch

eine Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10); und

eine Steuereinrichtung, die mit der Betätigungseinrichtung (30) und der Einrichtung (12, 14) zum Erfassen der Stellung des Verdrängers (10) verbunden ist und die Betätigungseinrichtung (30) auf der Grundlage der erfaßten Stellung des Verdrängers (10) oder auf der Grundlage während zumindest eines vorherigen Pipettierzyklus erfaßter Stellungen des Verdrängers (10) steuert, um das Ansaugen und/oder den Ausstoß eines definierten Fluidvolumens durch die Auslaßöffnung (26) zu bewirken.

15. Pipettiervorrichtung gemäß Anspruch 14, die ferner ein Medienreservoir aufweist, das über eine weitere Fluidleitung (20) fluidmäßig mit der Druckkammer (24) verbunden ist.
16. Pipettiervorrichtungsarray aus einer Mehrzahl von Pipettiervorrichtungen nach Anspruch 15 oder 16, bei dem die Pipettiervorrichtungen nebeneinander angeordnet und individuell adressierbar sind.
17. Verfahren zum Betreiben der Mikrodosiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 mit folgenden Schritten:

- 30 -

- a) Ansteuern der Betätigungsvorrichtung (30) mit einem Signal geringer Flankensteilheit, um eine Bewegung des Verdrängers (10) aus einer ersten Stellung in eine vorbestimmte zweite Stellung zu bewirken, wobei die zweite Stellung des Verdrängers (10) ein größeres Volumen der Druckkammer (24) definiert als die erste Stellung; und
  - b) Ansteuern der Betätigungsvorrichtung (30) mit einem Signal großer Flankensteilheit, um eine Bewegung des Verdrängers (10) aus der zweiten Stellung in die erste Stellung zu bewirken, um dadurch ein definiertes Fluidvolumen aus der Auslaßöffnung (26) auszustoßen.
18. Verfahren gemäß Anspruch 17, bei dem vor dem Schritt a) ein Schritt des Befüllens der Fluidleitungen (20, 22) und der Druckkammer (24) mit einem Fluid aus dem Medienreservoir durchgeführt wird.
19. Verfahren gemäß Anspruch 17 oder 18, bei dem das Ansteuersignal für die Betätigungseinrichtung (30) nach dem Schritt a) für eine vorbestimmte Zeitdauer auf einem Pegel gehalten wird, durch den bewirkt wird, daß der Verdränger (10) in der zweiten Stellung verbleibt.
20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19, bei dem im Schritt b) die Betätigungseinrichtung (30) derart angesteuert wird, daß der Verdränger (10) bei der Bewegung in die erste Position vor dem endgültigen Erreichen derselben durch die Betätigungseinrichtung (30) zunächst über die erste Position hinausbewegt wird.
21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20 in Rückbezug auf Anspruch 1, bei dem durch die Steuereinrichtung eine Rückströmung durch die erste Fluidleitung (20) während des Schritts b) bei der Ansteuerung der



- 31 -

Betätigungseinrichtung im Schritt a) kompensiert wird, um im Schritt b) ein definiertes Fluidvolumen auszustoßen.

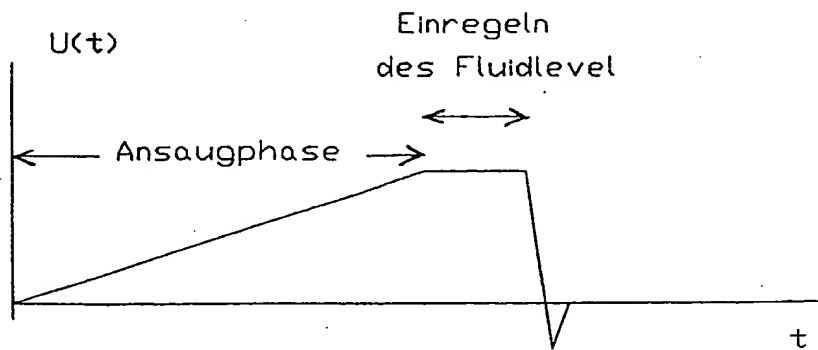
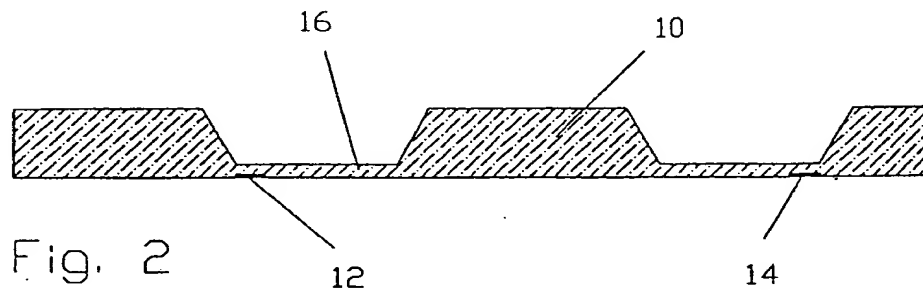
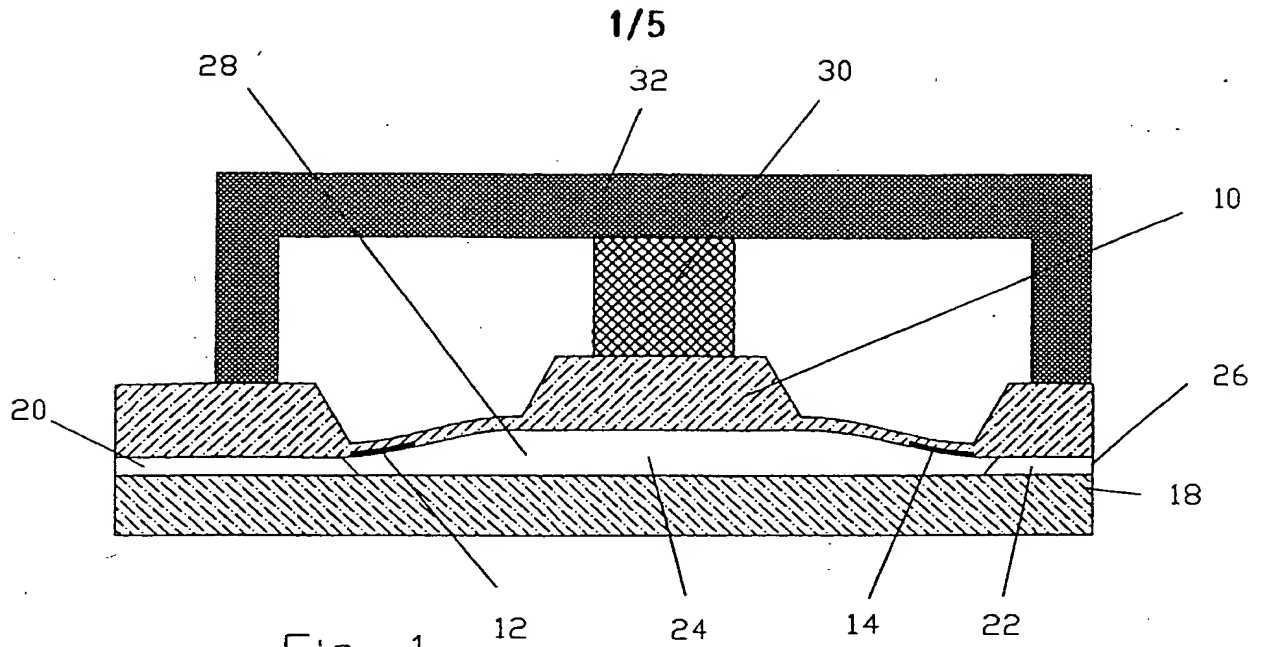
22. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 17 bis 21, bei dem der Verdränger (10) in der ersten Stellung in einer vorgespannten Stellung ist, derart, daß durch die Ansteuerung der Betätigungsvorrichtung (30) im Schritt a) der Verdränger (10) durch eine Rückstellkraft in die zweite Stellung bewegt wird.

23. Verfahren zum Betreiben einer Mikrodosiervorrichtung gemäß Anspruch 11, mit folgenden Schritten:

Eintauchen der Auslaßöffnung in ein zu dosierendes Fluid;

Ansaugen des zu dosierenden Fluids durch Betätigen der Unterdruckerzeugungseinrichtung in das Medienreservoir;  
und

Durchführen des Verfahrens gemäß Anspruch 16.



2/5

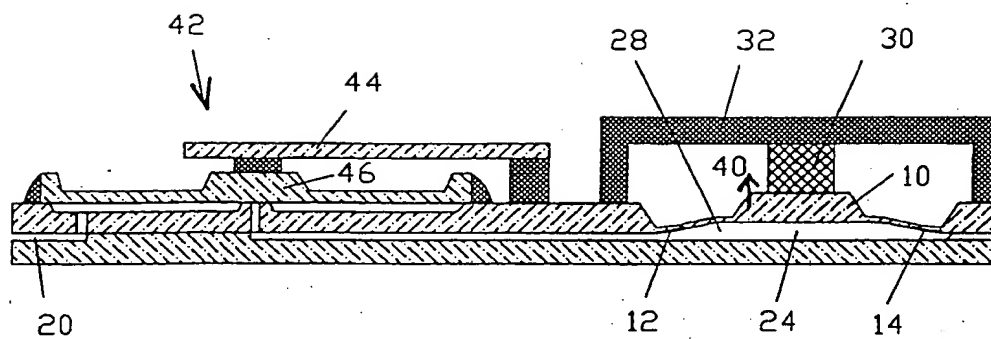


Fig. 4

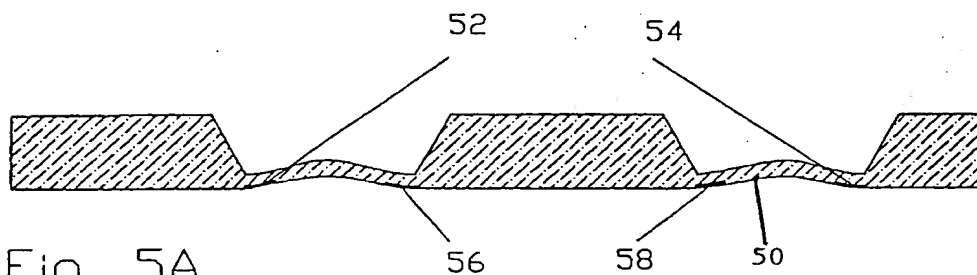


Fig. 5A

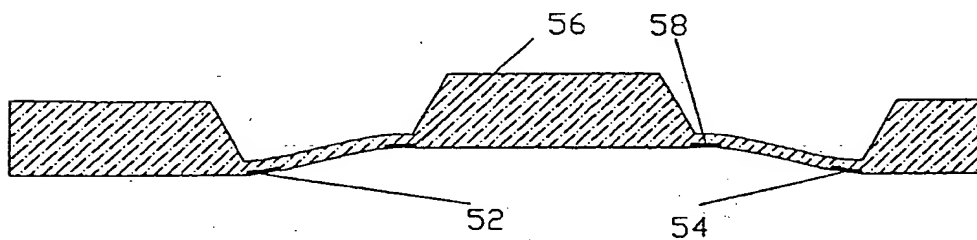


Fig. 5B

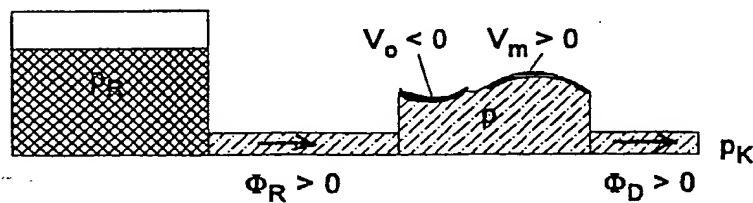


Fig. 7

3/5

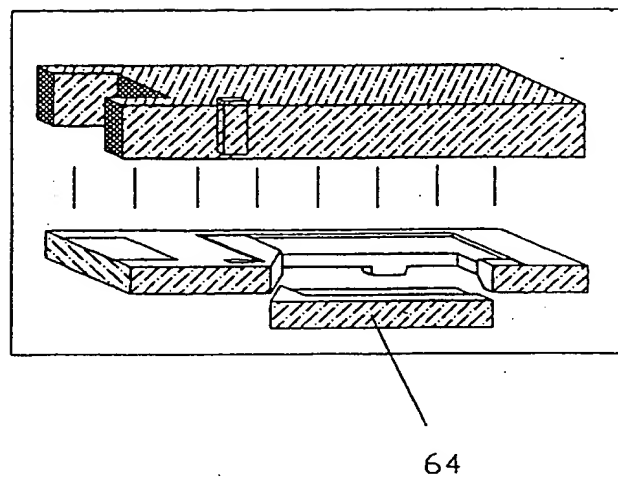
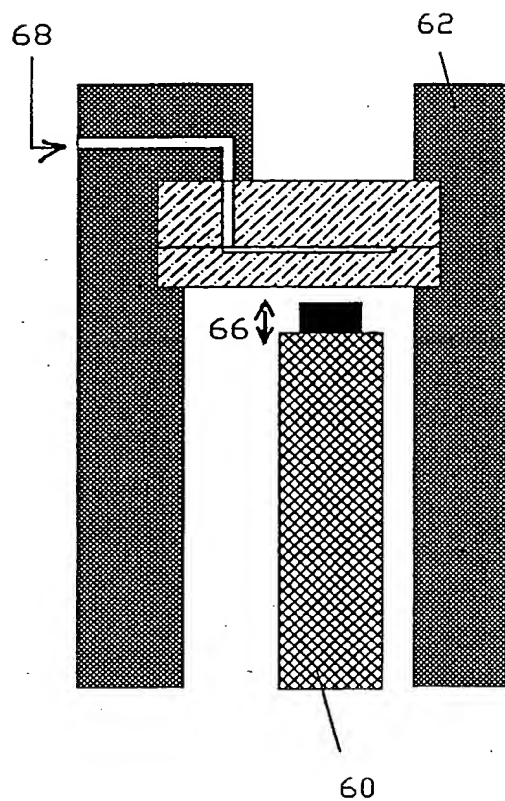


Fig. 6A

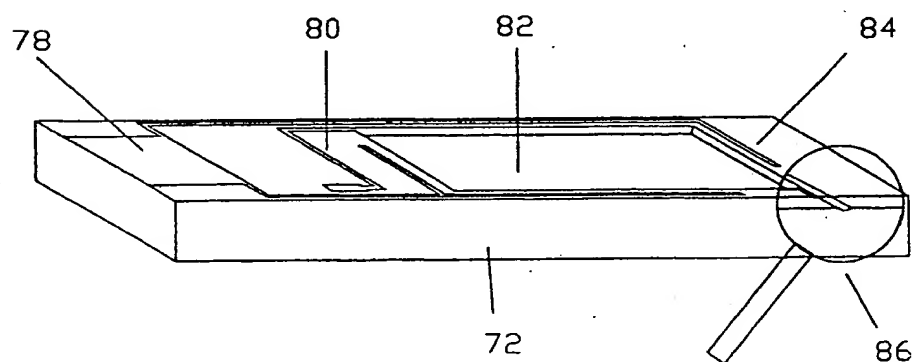
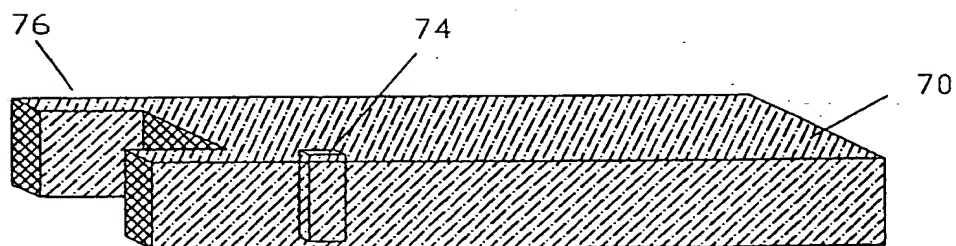


Fig. 6B

4/5

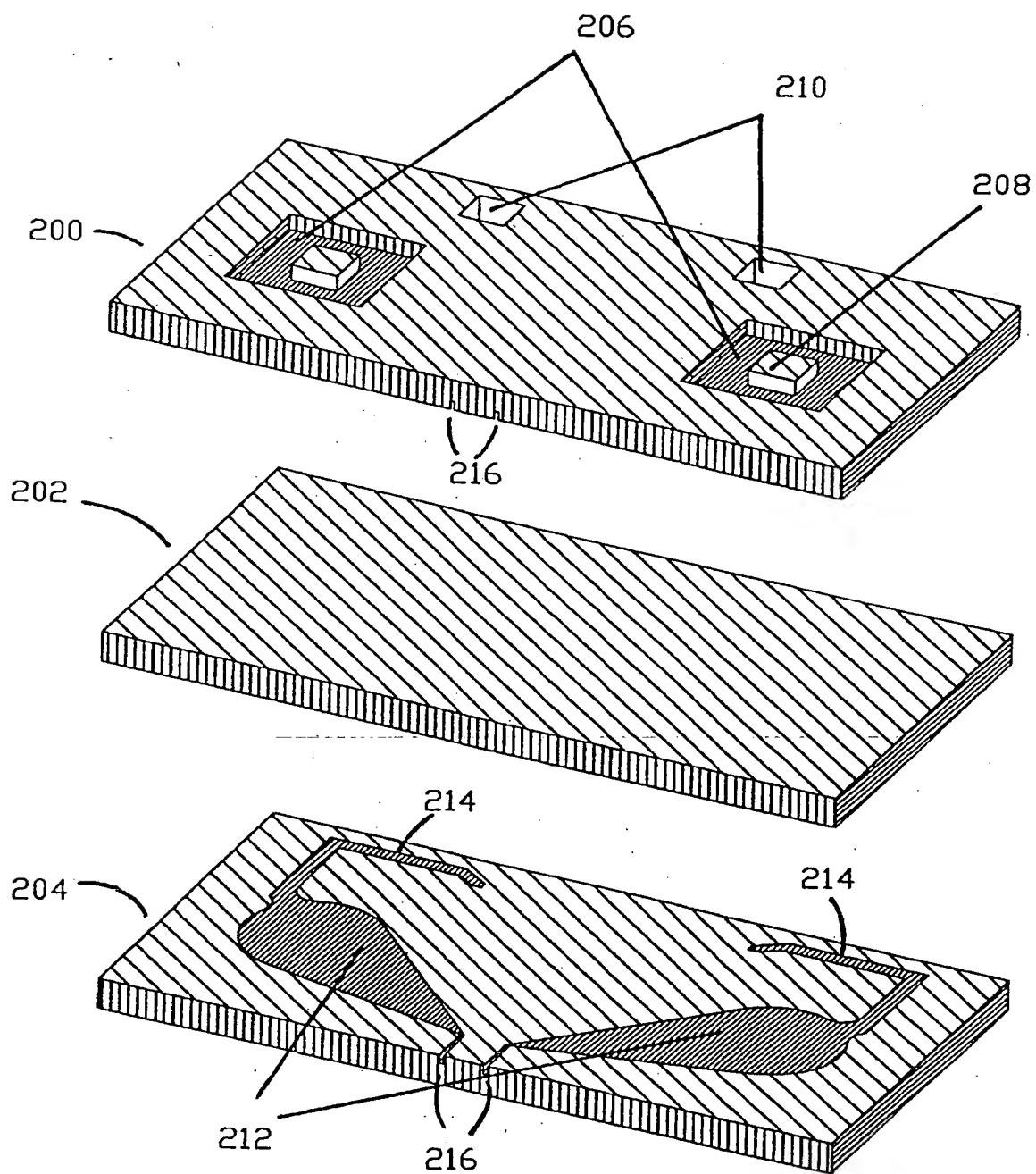


Fig. 8

5/5

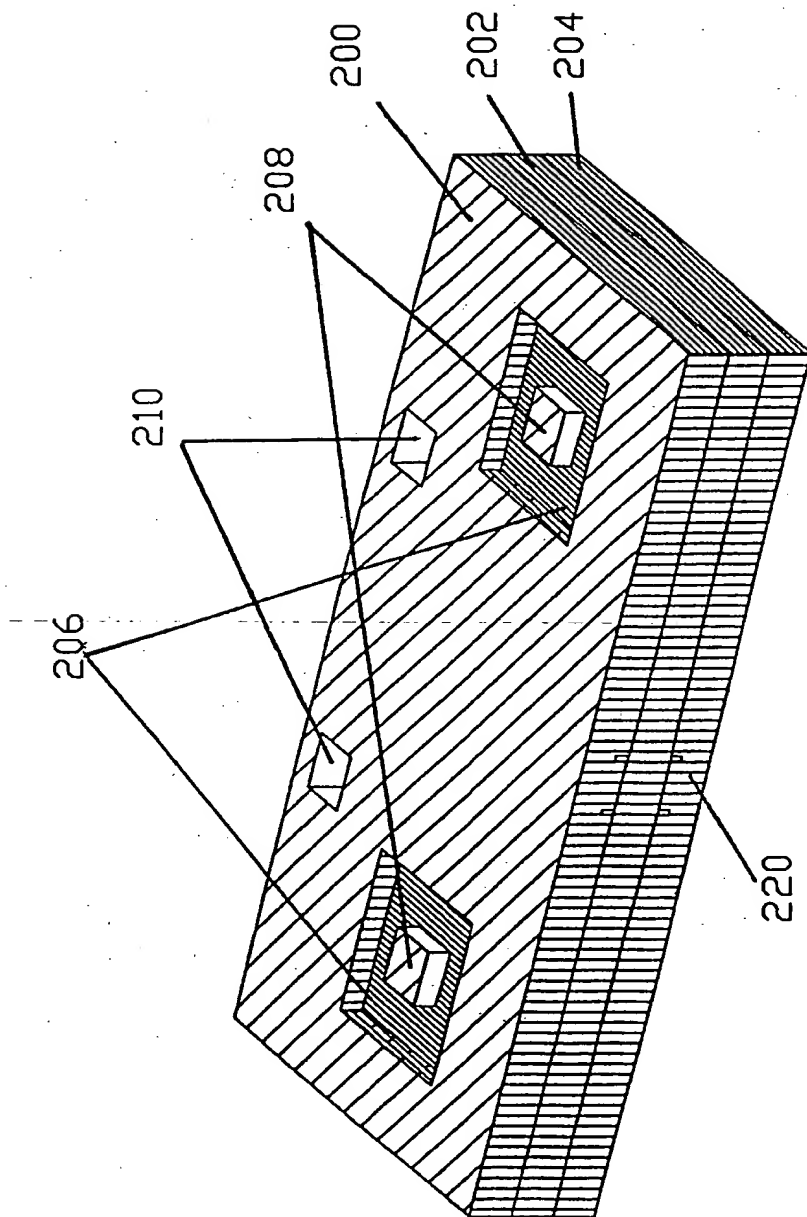


Fig. 9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/EP 98/00617

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01L3/02 G01N35/00 //B05B9/04,F04B19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01L G01N B05B F04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 205 819 A (ROSS ET AL.) 27 April 1993	1,2,11, 14,15
A	see column 1, line 9 - column 1, line 12 see column 1, line 62 - column 2, line 29 see column 2, line 47 - column 2, line 64 see column 3, line 8 - column 3, line 26 see column 3, line 40 - column 3, line 46 see column 4, line 31 - column 4, line 43 see column 5, line 15 - column 5, line 38 see column 6, line 30 - column 7, line 37 see column 7, line 55 - column 9, line 29 see column 9, line 43 - column 10, line 6 see column 14, line 61 - column 15, line 49	3,4,7
A	see column 16, line 64 - column 17, line 34; figures 1-22 --- -/--	17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 1998

Date of mailing of the international search report

02/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. J. Application No.

PCT/EP 98/00617

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>FR 2 650 634 A (DEBIOPHARM) 8 February 1991</p> <p>see page 1, line 1 - page 1, line 10  see figures 1-13  see page 2, line 5 - page 2, line 10  see page 2, line 33 - page 3, line 23  see page 4, line 25 - page 6, line 33  see page 8, line 1 - page 8, line 32  see page 9, line 5 - page 10, line 10  see page 10, line 19 - page 11, line 36  see page 12, line 23 - page 12, line 35</p> <p>---</p>	<p>1-6, 11;  14, 15,  17, 23</p>
A	<p>SCHWESINGER N: "PLANARER  TINTENSTRAHLDRUCKKOPF MIT PIEZOKERAMISCHEM  ANTRIEB"  F &amp; M. FEINWERKTECHNIK MIKROTECHNIK  MESSTECHNIK,  vol. 101, no. 11/12, 1 November 1993,  pages 456-460, XP000411575  cited in the application  see page 456, column 3, line 25 - page  456, column 3, line 28  see page 457, column 1, line 15 - page  457, column 1, line 26  see page 457, column 2, line 33 - page  459, column 1, line 15  see page 459, column 3, line 6 - page 460,  column 1, line 14</p> <p>---</p>	<p>1, 3-5, 7,  11, 14,  15, 23</p>
A	<p>US 5 593 290 A (GREISCH DANNY L ET AL) 14  January 1997</p> <p>see column 1, line 8 - column 1, line 15  see column 3, line 19 - column 4, line 43  see column 5, line 60 - column 8, line 13  see column 8, line 56 - column 9, line 19  see figures 1-6, 11-13</p> <p>---</p>	<p>1-4, 6,  10-12,  14-16, 23</p>
A	<p>EP 0 439 327 A (SEIKO EPSON CORP) 31 July  1991  cited in the application  see page 2, line 28 - page 2, line 35  see page 2, line 53 - page 3, line 2  see page 5, line 10 - page 5, line 24  see page 9, line 14 - page 10, line 34  see page 12, line 38 - page 13, line 5  see page 13, line 11 - page 13, line 24  see claims 7-9  see figures 1, 14, 16-19</p> <p>-----</p>	<p>1-5, 14,  17, 19, 23</p>



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00617

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5205819	A	27-04-1993	GB 2253013 A	26-08-1992
			AU 635262 B	18-03-1993
			AU 5486590 A	15-11-1990
			CA 2016595 A	11-11-1990
			CN 1047368 A, B	28-11-1990
			DE 69007855 D	11-05-1994
			DE 69007855 T	28-07-1994
			EP 0398583 A	22-11-1990
			IE 64119 B	12-07-1995
			JP 1909888 C	09-03-1995
			JP 3001876 A	08-01-1991
			JP 6034824 B	11-05-1994
			PT 94017 A	08-01-1991
			AT 116407 T	15-01-1995
			DE 69200967 D	09-02-1995
			DE 69200967 T	04-05-1995
			EP 0496629 A	29-07-1992
<hr/>				
FR 2650634	A	08-02-1991	AT 110142 T	15-09-1994
			AU 633104 B	21-01-1993
			AU 5720790 A	08-01-1991
			CA 2033181 A	15-12-1990
			WO 9015929 A	27-12-1990
			DE 69011631 D	22-09-1994
			DE 69011631 T	23-03-1995
			EP 0429591 A	05-06-1991
			ES 2061042 T	01-12-1994
			JP 4501449 T	12-03-1992
			NO 173755 C	26-01-1994
			US 5224843 A	06-07-1993
<hr/>				
US 5593290	A	14-01-1997	NONE	
<hr/>				
EP 0439327	A	31-07-1991	JP 3217672 A	25-09-1991
			JP 3225089 A	04-10-1991
			JP 3250226 A	08-11-1991
			JP 4069049 A	04-03-1992
			CN 1053664 A	07-08-1991
			DE 69118216 D	02-05-1996
			DE 69118216 T	14-11-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00617

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0439327 A		EP 0435653 A	03-07-1991
		US 5157699 A	20-10-1992
		US 5248904 A	28-09-1993
<hr/>			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00617

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 B01L3/02 G01N35/00 //B05B9/04, F04B19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01L G01N B05B F04B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Mai 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00617

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 205 819 A (ROSS ET AL.) 27. April 1993  siehe Spalte 1, Zeile 9 - Spalte 1, Zeile 12 siehe Spalte 1, Zeile 62 - Spalte 2, Zeile 29 siehe Spalte 2, Zeile 47 - Spalte 2, Zeile 64 siehe Spalte 3, Zeile 8 - Spalte 3, Zeile 26 siehe Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 3, Zeile 46 siehe Spalte 4, Zeile 31 - Spalte 4, Zeile 43	1, 2, 11, 14, 15
A	siehe Spalte 5, Zeile 15 - Spalte 5, Zeile 38 siehe Spalte 6, Zeile 30 - Spalte 7, Zeile 37 siehe Spalte 7, Zeile 55 - Spalte 9, Zeile 29 siehe Spalte 9, Zeile 43 - Spalte 10, Zeile 6 siehe Spalte 14, Zeile 61 - Spalte 15, Zeile 49	3, 4, 7
A	siehe Spalte 16, Zeile 64 - Spalte 17, Zeile 34; Abbildungen 1-22	17
A	FR 2 650 634 A (DEBIOPHARM) 8. Februar 1991  siehe Seite 1, Zeile 1 - Seite 1, Zeile 10 siehe Abbildungen 1-13 siehe Seite 2, Zeile 5 - Seite 2, Zeile 10 siehe Seite 2, Zeile 33 - Seite 3, Zeile 23 siehe Seite 4, Zeile 25 - Seite 6, Zeile 33 siehe Seite 8, Zeile 1 - Seite 8, Zeile 32 siehe Seite 9, Zeile 5 - Seite 10, Zeile 10 siehe Seite 10, Zeile 19 - Seite 11, Zeile 36 siehe Seite 12, Zeile 23 - Seite 12, Zeile 35  --- -/--	1-6, 11, 14, 15, 17, 23

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SCHWESINGER N: "PLANARER TINTENSTRAHLDRUCKKOPF MIT PIEZOKERAMISCHEM ANTRIEB" F &amp; M. FEINWERKTECHNIK MIKROTECHNIK MESSTECHNIK, Bd. 101, Nr. 11/12, 1. November 1993, Seiten 456-460, XP000411575 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 456, Spalte 3, Zeile 25 - Seite 456, Spalte 3, Zeile 28 siehe Seite 457, Spalte 1, Zeile 15 - Seite 457, Spalte 1, Zeile 26 siehe Seite 457, Spalte 2, Zeile 33 - Seite 459, Spalte 1, Zeile 15 siehe Seite 459, Spalte 3, Zeile 6 - Seite 460, Spalte 1, Zeile 14</p>	1,3-5,7, 11,14, 15,23
A	<p>US 5 593 290 A (GREISCH DANNY L ET AL) 14. Januar 1997</p> <p>siehe Spalte 1, Zeile 8 - Spalte 1, Zeile 15 siehe Spalte 3, Zeile 19 - Spalte 4, Zeile 43 siehe Spalte 5, Zeile 60 - Spalte 8, Zeile 13 siehe Spalte 8, Zeile 56 - Spalte 9, Zeile 19 siehe Abbildungen 1-6, 11-13</p>	1-4,6, 10-12, 14-16,23
A	<p>EP 0 439 327 A (SEIKO EPSON CORP) 31. Juli 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 28 - Seite 2, Zeile 35 siehe Seite 2, Zeile 53 - Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 5, Zeile 10 - Seite 5, Zeile 24 siehe Seite 9, Zeile 14 - Seite 10, Zeile 34 siehe Seite 12, Zeile 38 - Seite 13, Zeile 5 siehe Seite 13, Zeile 11 - Seite 13, Zeile 24 siehe Ansprüche 7-9 siehe Abbildungen 1,14,16-19</p>	1-5,14, 17,19,23

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00617

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5205819 A	27-04-1993	GB 2253013 A	26-08-1992
		AU 635262 B	18-03-1993
		AU 5486590 A	15-11-1990
		CA 2016595 A	11-11-1990
		CN 1047368 A,B	28-11-1990
		DE 69007855 D	11-05-1994
		DE 69007855 T	28-07-1994
		EP 0398583 A	22-11-1990
		IE 64119 B	12-07-1995
		JP 1909888 C	09-03-1995
		JP 3001876 A	08-01-1991
		JP 6034824 B	11-05-1994
		PT 94017 A	08-01-1991
		AT 116407 T	15-01-1995
		DE 69200967 D	09-02-1995
		DE 69200967 T	04-05-1995
		EP 0496629 A	29-07-1992
FR 2650634 A	08-02-1991	AT 110142 T	15-09-1994
		AU 633104 B	21-01-1993
		AU 5720790 A	08-01-1991
		CA 2033181 A	15-12-1990
		WO 9015929 A	27-12-1990
		DE 69011631 D	22-09-1994
		DE 69011631 T	23-03-1995
		EP 0429591 A	05-06-1991
		ES 2061042 T	01-12-1994
		JP 4501449 T	12-03-1992
		NO 173755 C	26-01-1994
		US 5224843 A	06-07-1993
US 5593290 A	14-01-1997	KEINE	
EP 0439327 A	31-07-1991	JP 3217672 A	25-09-1991
		JP 3225089 A	04-10-1991
		JP 3250226 A	08-11-1991
		JP 4069049 A	04-03-1992
		CN 1053664 A	07-08-1991
		DE 69118216 D	02-05-1996
		DE 69118216 T	14-11-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00617

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0439327 A		EP 0435653 A	03-07-1991
		US 5157699 A	20-10-1992
		US 5248904 A	28-09-1993
<hr/>			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**